

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月28日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第312840号

出願人

Applicant(s):

株式会社昭栄

2001年11月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3105702

【書類名】 特許願

【整理番号】 SY0U11-003

【提出日】 平成11年 9月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明の名称】 皮膚疾患治療用および皮膚組織改善剤である外用複合剤

【請求項の数】 20

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【識別番号】 599101829

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【電話番号】 092-471-7266

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

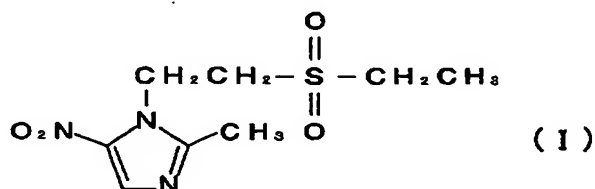
【書類名】 明細書

【発明の名称】 皮膚疾患治療用および皮膚組織改善剤である外用複合剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



で示される化学式 $\text{ethyl 2-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)ethyl sulfone}$ すなわちチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とし、且つ、薬剤 (a) 抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤のうち 1 種類以上の薬剤またはそれらを含有する製剤を含有する複合剤である皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 2】

製剤の有効成分がチニダゾール、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤の 3 剤である請求項 1 記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 3】

製剤の有効成分がチニダゾール、抗生物質の 2 剤である請求項 1 記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 4】

チニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩の含有量が製剤に対し 0. 1 ～ 2 0 重量%である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 5】

抗真菌剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 0 5 ～ 2 重量%である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 6】

副腎皮質ホルモン剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 0 1 ~ 1 重量%である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 7】

抗菌剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 8】

サルファ剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 9】

抗ヒスタミン剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 1 ~ 1 0 重量%である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 1 0】

抗アレルギー剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 1 1】

抗炎症剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 1 2】

抗生物質の含有量が製剤に対し 0. 0 0 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 1 3】

局所麻酔剤の含有量が製剤に対し 0. 0 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 1 4】

抗ウイルス剤の含有量が製剤に対し 0. 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 1 5】

代謝拮抗剤の含有量が製剤に対し 0. 0 1 ~ 5 重量%である請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 1 6】

毛髪用剤の含有量が製剤に対し 0. 0 1 ~ 1 0 重量%である請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 1 7】

組織修復促進剤の含有量が製剤に対し 0. 1 ~ 2 0 重量%である請求項 1 ~ 1 6 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 1 8】

製剤の pH が 3. 0 ~ 9. 0 の範囲である請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の皮膚疾患用外用剤。

【請求項 1 9】

皮膚真菌症（足部白癬、体部白癬、股部白癬を含む白癬）、湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ビダール苔癬、放射性皮膚炎、日光皮膚炎、皮膚欠乏性湿疹、接触皮膚炎を含む）、皮膚そう痒症（蕁麻疹様苔癬、ストロフルス、固定蕁麻疹を含む）、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色皰糠疹、ジベルバラ色皰糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、紅皮症（悪性リンパ腫による紅皮症を含む）、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、凍瘡、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、痔核、アトピー性皮膚炎、酒さ、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、腋臭、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症）、癬風、外傷、皮膚潰瘍、褥瘡、腋臭等を含む各種の皮膚疾患の治療を目的とする請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 2 0】

色素沈着、肝斑、雀卵斑、瘢痕等の皮膚組織改善を目的とする請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の皮膚組織改善用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

現在、医療機関等では皮膚疾患の治療には主にステロイド剤を投与している。このステロイド剤は優れた薬物ではあるがその反面、副作用も多々発生している。副作用の少ない非ステロイド剤である外用剤もあるが、ステロイド剤と比べてその効果は非常に見劣りしている（例えば、ベンダザック、ブフェキサマクなど）。特に、アトピー性皮膚炎に関して新聞、雑誌などで社会問題として取り上げられ、本等出版物でステロイド剤について問題視されている。ステロイド剤の副作用に悩み医療機関等で治癒しないとする皮膚疾患を患っている患者はワセリン、保湿剤等で皮膚を保護し長い年月を掛けて自己治癒により症状を改善するしかなく、また、民間療法や宗教等において数々の治療上の問題も発生している。そのためにステロイド剤を使用するに当たりその使用方法の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」（平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成9・10年度厚生省科学研究：分担研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成」より（1999年発行））が一部の医療機関に配布されているように研究班まで存在している。

近年、温泉治療というものが本、雑誌、テレビ等で脚光を浴びているが治療に要する期間は1～2年（軽い疾患では約半年）という長期にわたっている。温泉治療に行くために長期にわたって会社、学校等を休める方ではそれでも良いが、また、治療にかかる金銭的にも大変な負担となっている。また、長期間治療に携わっても完治しない場合もある。

【0003】

特にアトピー性皮膚炎、化膿性、潰瘍性皮膚疾患などの難治性の皮膚疾患は複数の菌やウイルス等により起こることが知られているが疾病の出現、症状などヒトにより、また個所等によりそれぞれ違っている（同じ人物であっても）。どなたでもご存じのニキビなども手で触れたことにより細菌が入り悪化することもある。症状が悪化した皮膚には例えば、代表的なものではMRSA、MSSA、CNS、*M. furfur*（*Pityrosporum*）などの菌やウイルス等の存在が認められる。医療機関等ではそれら皮膚疾患の症状にあわせて多種多様な

副腎皮質ホルモン剤を使用してきたが現在のところその治療効果が現れても根治的な治療法はなくむしろ複雑な副作用等に悩まされているのが現状である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の現状を鑑み、治療効果がより良きものであり更に副作用がない皮膚疾患治療用および被布組織改善用外用剤を提供することを課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明人は、チニダゾール外用剤がアトピー性皮膚炎に対し副腎皮質ホルモン剤と何ら変わらない治療効果を見いだした（特願平 1 1 - 2 3 4 4 9 6）。

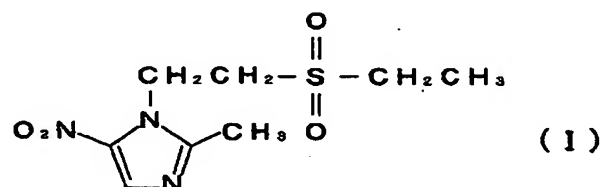
本発明人が、さらに検討を重ねた結果、チニダゾールと副腎皮質ホルモン剤、抗真菌剤等の他の薬剤を配合した複合剤とすることにより、他の薬剤単剤の含有量より微量の量（例えば 1 0 ～ 2 0 分の 1）であっても有効な治療効果を有し、更に副作用もみられないという結果を得られた。また、治療の結果、瘢痕、色素沈着等の減少あるいは消失することも見出した。

【0006】

したがって、本発明は次式（I）：

【0007】

【化 2】



で示される化学式 ethyl 2- (2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl) ethyl sulfone すなわちチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を含有し、且つ他の薬剤（a）を含有する複合剤である皮膚疾患用外用剤を提供する。

【0008】

上式（I）で示されるチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩であれ

ば特に限定されないが、無機酸塩、有機酸塩が例示でき、水酸基に他の保護基を有する場合も本発明に含まれる。例えば、ハロゲン化水素酸、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、プロパン酸、安息香酸、クエン酸、乳酸、酪酸などの有機酸等またはそれらの塩を挙げることができる。

【0009】

本発明は、チニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩の配合量が製剤重量を基準として0.1～20重量%、好ましくは1～5重量%を含有し、より好ましくは1.5～3重量%であることが望ましい。

【0010】

薬剤(a)は、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤であり、製剤にはチニダゾールとこれらの少なくとも1種類以上の薬剤成分を含有する複合剤である皮膚疾患用外用剤である。

【0011】

薬剤(a)の種類、薬剤等により、またそれらの副作用や薬理学的な薬理効果の所見に基づいて変わるが、抗真菌剤の配合量は製剤重量を基準として0.0005～2重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、また副腎皮質ホルモン剤の配合量は製剤重量を基準として0.001～1重量%、好ましくは0.001～0.1重量%、また抗菌剤の配合量は製剤重量に対して0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、サルファ剤の配合量は製剤重量の、0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、また抗ヒスタミン剤の配合量は製剤重量の0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%、また抗アレルギー剤の配合量は製剤重量の、0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、また抗炎症剤の配合量は製剤重量の0.001～5重量%、好ましくは0.005～0.5重量%、また抗生物質の配合量は製剤重量の0.0001～5重量%、好ましくは0.001～0.1重量%、また局所麻酔剤の配合量は製剤重量の0.001～5重量%、好ましくは0.01～1重量%、抗ウイルス剤の配合量は製剤重量の0.01～5重量%、好ましくは0.1

～1重量%、代謝拮抗剤の配合量は製剤重量の0.01～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、毛髪用剤の配合量は製剤重量の0.01～10重量%、好ましくは0.1～2重量%、組織修復促進剤の配合量は0.1～20重量%、好ましくは0.1～5重量%を配合したものである。

【0012】

抗真菌剤は例えば塩酸クロコナゾール、塩酸ネチコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸ミコナゾール、チオコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール等を含むイミダゾール系化合物や塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフィン、シクロピロクスオラミン、トルシクラート、トルナフタート等、またはそれらの誘導体など抗菌剤であればよい。

【0013】

副腎皮質ホルモン剤は例えばアムシノニド、オキシメトロン、カンレノ酸カリウム、吉草酸酢酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレドニゾロン、酢酸クロルマジノン、酢酸コルチゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、酢酸メテノロン、ジフルプレドナート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、ファルネシル酸プレドニゾロンゲル、ブデソニド、フランカルボン酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオロメトロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム等、またはそれらの誘導体などの副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）であればよい。

【0014】

抗菌剤は例えばエノキサシン、塩化メチルロザニリン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、フレロキサシン、レボフロキサシン等、またはそれらの誘導体などの抗菌剤であればよい。

【0015】

サルファ剤はアセチルスルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシ、スルファチアゾール、スルファフェナゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトピラジン、スルファメトミジン、スルファメチゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシ、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウム、ホモスルファミン等、またはそれらの誘導体などの抗菌剤化合物またはサルファ剤化合物であればよい。

【0016】

抗ヒスタミン剤は例えば塩酸シプロヘブタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、シメチジン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、パモ酸ヒドロキシジン、ファモチジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン等、またはそれらの誘導体などの抗ヒスタミン剤であればよい。

【0017】

抗アレルギー剤は例えばアステミゾール、アンレキサノクス、イブジラスト、エバスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸エピナスチン、塩酸オザグレル、塩酸セザリジン、オキサトミド、クロモグリク酸ナトリウム、セラトロダスト、タザノラスト、テルフェナジン、トシル酸スプラタスト、トラニラスト、フマル酸エメダスチン、フマル酸ケトチフェン、ブランルカスト水和物、ペミロラストカリウム、レピリナスト等、またはそれらの誘導体などの抗アレルギー剤であればよい。

【0018】

抗炎症剤は例えばアクタリット、アズレン、アセメタシン、アスピリン、アル

クロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナクナトリウム、アンピロキシカム、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ウフェナマート、エトドラク、エピリゾール、エモルファゾン、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸ペンタゾシン、エンフェナム、オキサプロジン、グリチルレチン酸、クロタミトン、ケトプロフェン、ザルトプロフェン、ジフルニサル、ジクロフェナクナトリウム、スプロフェン、スリンダク、チアプロフェン、テノキシカム、トリメチンナトリウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニフルム酸、ピロキシカム、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェノプロフェンカルシウム、フェルビナク、フェンブフェン、ブコローム、ブフェキサマク、プラノプロフェン、フルルビプロフェン、フロクタフェニン、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン、ベンダザック、ヘパリン類似物質、マレイン酸プログルメタシン、メクロフェナム、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物等、またはそれらの誘導体などの抗炎症剤であればよい。

【0019】

抗生物質は例えばアセチルキタサマイシン、アセチルスピラマイシン、アムホテリシンB、アモキシシリン、アンピシリン、一硫酸カナマイシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンエストレート、塩酸アクラルピシン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸クリンダマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル、塩酸セフォチアムヘキセチル、塩酸セフカペンピボキシル、塩酸セフメノキシム、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸バンコマイシン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ドキソルピシン、塩酸バカンピシリン、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン、塩酸バンコマイシン、塩酸ピブメシリナム、塩酸ブレオマイシン、塩酸ミノサイクリン、塩酸リンコマイシン、塩酸レナンピシリン、カルベニシリンナトリウム、キタサマイシン、クラブラン酸カリウム、クラリスロマイシン、グリセオフルピン、クロキサシンナトリウム、クロラムフェニコール、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、サイクロセリン、酢酸ミデカマイシン、シクラシリン、ジクロキサシリンナトリウム、シッカニン、ジョサマイ

シン、ステアリン酸エリスロマイシン、スルベニシリンナトリウム、セファクロル、セファゾリン、セファトリジンプロピレングリコール、セファドロキシル、セファピリン、セファマンドールナトリウム、セファレキシン、セファロチンナトリウム、セファロリジン、セフィキシム、セフォキシチンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォペラゾンナトリウム、セフジトレンピボキシル、セフジニル、セフスロジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフチブテン、セフテラムピボキシル、セフピラミドナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフボドキシムプロキセチル、セフメタゾールナトリウム、セフラジン、セフロキサジン、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、チカルシリンナトリウム、テトラサイクリン、トシル酸スルタミシリン、トブラマイシン、トリコマイシン、ナイスタチン、バリオチン、パルミチン酸クロラムフェニコール、ピペラシリンナトリウム、ピマリシン、ファロベネムナトリウム、プロピオン酸ジョサマイシン、フェネチシリンカリウム、フェノキシメチルペニシリンカリウム、ベンジルペニシリンカリウム、ベンジルペニシリンベンザチン、ホスホマイシンカルシウム、マイトマイシンC、ミデカマイシン、メタリン酸テトラサイクリン、ラタモキシセフナトリウム、リファンピシン、硫酸アストロマイシン、硫酸アミカシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ネチルマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ペプロマイシン、硫酸ポリミキシムB、硫酸ミクロノマイシン、硫酸リボスタマイシン、リン酸クリンダマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン等、またはそれらの誘導体などの抗生物質化合物であればよい。

【0020】

局所麻酔剤は例えばアミノ安息香酸エチル、塩酸オキシブプロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、塩酸リドカイン、オキセサゼイン、リドカイン等、またはそれらの誘導体などの局所麻酔剤化合物であればよい。

【0021】

抗ウイルス剤は例えば、アシクロビル、ガンシクロビル、サニルブジン、ザル

シタピン、ジダノシン、ジドブジン、ネビラピン、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、ラミブジン、リトナビル、硫酸インジナビル等、またはそれらの塩の付加および置換物などの抗ウイルス剤であればよい。

【0022】

代謝拮抗剤は例えば、アクチノマイシンD、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、ウベニメクス、ウラシル、エトポシド、エノシタピン、塩酸アクリルピシン、塩酸イダルピシン、塩酸イリノテカン、塩酸エピルピシン、塩酸ドウノルピシン、塩酸ドキソルピシン、塩酸ピラルピシン、塩酸ファドロゾール水和物、塩酸ブレオマイシン、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、カルボプラチン、カルモフル、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、シクロホスファミド、シスプラチン、シゾフィラン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、ジノスタチンスチマラマー、酒石酸ビノレルビン、ソブゾキサン、チオテパ、テガフル、ドキシフルリジン、ドセタキセル水和物、トレチノイン、ネオカルチノスタチン、ネダプラチン、パクリタキセル、ピカルタミド、ヒドロキシカルバミド、ホスフェストロール、ブスルファン、フルオロウラシル、フルタミド、プロピルチオウラシル、ペントスタチン、ポリフィマーナトリウム、メチルテストステロン、メピチオスタン、G-メルカプトプリンリポシド、メルカプトプリン、メトトレキサート、メルファラン、溶連菌抽出物、硫酸ペプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、レンチナン等、またはそれらの誘導体などの代謝拮抗剤であればよい。

【0023】

毛髪用剤は例えば、アスナロン、塩化カルプロニウム、ミノキシジル等、またはそれらの誘導体などの毛髪用剤であればよい。

【0024】

組織修復促進剤は例えば、幼牛血液抽出物等であればよい。

【0025】

さらに、好ましい形態として、その外用製剤のpHが3～9、好ましくは4～8の範囲である皮膚疾患治療用外用剤を提供する。

【0026】

上記外用剤は、皮膚真菌症（足部白癬、体部白癬、股部白癬を含む白癬）、湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ビダール苔癬、放射性皮膚炎、日光皮膚炎、皮膚欠乏性湿疹、接触皮膚炎を含む）、皮膚そう痒症（蕁麻疹様苔癬、ストロフルス、固定蕁麻疹を含む）、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色秕糠疹、ジベルバラ色秕糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、紅皮症（悪性リンパ腫による紅皮症を含む）、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、凍瘡、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、痔核、アトピー性皮膚炎、酒さ、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、腋臭、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症）、癬風、外傷、皮膚潰瘍、褥瘡、腋臭等を含む皮膚疾患治療用外用剤である。

【0027】

この場合、外用剤の形態として、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、または、その他皮膚科学的に考え得ることができる外用製剤の形態にある。例えば、化粧水、乳液、パック、シャンプー、ジェル、リンス、液剤など水性、アルコール性、油性もしくは中性などの懸濁、融解状態の液、あるいは、ペーストなどの半固形や粉末などの固形物などである。

特に、頭部のアトピー性皮膚炎または難治性の皮膚疾患を患っている患者の皮膚疾患の治療には、従来または公知のクリームや軟膏などは使用し難いため、シャンプー、ジェル、リンスなどの外用剤は極めて有用である。

【0028】

また、それらの外用剤は皮膚疾患治療目的のみでならず、瘢痕、色素沈着、肝斑、雀斑等の皮膚組織改善剤としても利用できる。

【0029】

【発明の実施の形態】

本発明者は、本発明の皮膚疾患治療用外用剤および皮膚組織改善外用剤の提供に関して、その有効成分であるチニダゾールについて、以下の点に着目した。

チニダゾール外用剤の各種の皮膚疾患におけるその効果は塗布後、治癒までの

期間や治癒率はステロイド外用剤と何ら変わらず、また、ステロイド外用剤の治療後における色素沈着、癒痕、角質の硬化等の副作用やリバウンドといったような副作用はチニダゾール外用剤にはみられない。

本発明は治療効果がチニダゾール単独の外用剤よりも速効性及び効果の向上を望むため、他の薬剤を利用し複合剤として皮膚疾患用外用剤に適用し、また、チニダゾール外用剤と同じく副作用の発現が認められない皮膚疾患用外用剤を提供する事を特徴とするものである。

【0030】

すなわちチニダゾールの治療効果に基づき、チニダゾールが覆いきれない菌やウイルス等の殺菌作用、抗炎症作用、皮膚改善効果等を補助、増強させることでチニダゾールを主剤として、且つ抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤のいずれか1種類以上の薬剤を、種類およびその量は治療または改善の目的によって、また、それらの薬剤の副作用等や薬理学的な薬理効果の所見に基づきそれぞれ違ってくるが、外用製剤全重量に対してそれらを配合することにより、複合剤として目的を達するものである。例えば、同じアトピー性皮膚炎に罹患している同一人物でも罹患場所により化膿している部位がある場合にはチニダゾールと抗生物質との組み合わせた複合剤である外用剤を、化膿していない部位にはチニダゾール単剤の外用剤を投与するなど、また、白癬に罹患している患者の症状に応じて、症状が軽い患者にはチニダゾール単剤の外用剤を、症状が重度の患者にはチニダゾールと抗真菌剤の複合剤である外用剤を投与する等、目的や症状の程度によりそれぞれ組み合わせることができる。

【0031】

薬剤(a)の抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤は現在市販されている製剤または薬理的に考えられる量より微量であれば副作用もほとんど認められないが、皮膚疾患において効果的な治療は望めない。

本発明のチニダゾールを主剤とした複合剤である外用製剤中の薬剤（a）の含有量は、薬剤（a）単剤の製剤である市販または薬理学的な治療効果の所見に基づいた成分の含有量に比べて通常考えられない微量な量である。例えば、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤の量は、市販のものに比べて10～20分の1程度であるがその効果は優れた薬理効果が現れていて、しかも副作用もみられなかった。

よって本発明は各種の皮膚疾患治療に対して効果のある、また副作用のないチニダゾールを主薬とし、上記の薬剤（a）である化学物質を微量の量を配合することで相互の相乗効果によりステロイド剤に変わる各種皮膚疾患の治療に、副作用のないより良き最適な複合剤の外用剤であることを特徴とする。

【0032】

例えばアトピー性皮膚炎、化膿性皮膚炎等の重度または難治性の皮膚疾患の治療にはチニダゾール単剤の外用剤より、チニダゾールと抗真菌剤および微量の副腎皮質ホルモン剤の三剤、チニダゾールと抗生物質の二剤の組み合わせの複合剤がその治療にもっとも適していることを発見した。

【0033】

本発明の外用剤にあつては、公知、周知の外用剤でよい。また、外用製剤のpHが3～9、好ましくは4～8の範囲であることが必要である。

ヒトにより皮膚刺激の発現はまちまちであるが、pHが4以下またはpHが8以上であると一般に皮膚疾患を患っている患者は皮膚組織の破損、皮膚組織の機能の低下等が推測されるので皮膚刺激等が発現する可能性があるので好ましくはない。

【0034】

したがって、チニダゾール、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤を製剤学的に汎用されている外用製剤基剤中に均一に融解、配合、分散されうる外用製剤基剤であればよい。かかる基剤としては、製剤学的に汎用されている外用基剤を用いることができ、なお限定されないが、例を挙げれば油脂、例えばオリーブ油、ヒマシ油など；ロウ類、例えば、ミツロウ、ラノリン、ホホバ油など；炭化水素、例えば、流動パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタ

リン ワックス、スクワランなど；高級脂肪酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸など；エステル類、例えば、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシルなど；高級アルコール、例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコールなど；界面活性剤、例えば、非イオン性であれば、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテルなど；陰イオン性であれば、セチル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウムなど；低級アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノールなど；精製水、蒸留水、水など従来、もしくは公知の皮膚科学的に使用でき得る基剤等が挙げられる。

【0035】

この発明の外用剤においては、必要に応じて酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、クエン酸、ジブチルヒドロキシルエンなど；防腐剤、例えば、デヒドロ酢酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チモールなど；保湿剤、例えば、グリセリン、ラノリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、尿素、ヒアルロン酸ナトリウムなど；増粘剤、例えば、ポリエチレングリコール、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースなど；緩衝剤・pH調整剤、例えば、クエン酸、乳酸、塩酸、ホウ酸などの酸、また、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ；賦形剤など；例えば、カオリン、ベントナイトなどの、従来の外用剤において使用されている公知の製剤成分を添加することができる。

【0036】

本発明の外用製剤の製造に際しては、従来の製剤学的に公知の製法に準じて製造することができる。本発明の外用剤としての軟膏、クリーム剤、ローション剤等の製造にあつては、製剤重量の1～5重量%のチニダゾールと、副作用や薬理学的な薬理効果の所見に基づき薬剤によって変わるが既存または市販の薬剤に含有される量より少ない量、例えば、製剤に含有するとすれば抗真菌剤の配合量は

製剤重量の 0.01～0.5 重量%、また、製剤に含有するとすれば副腎皮質ホルモン剤の配合量は製剤重量の 0.001～0.1 重量%、また、製剤に含有するとすれば抗菌剤の配合量は製剤重量の 0.01～0.5 重量%、また、製剤に含有するとすればサルファ剤の配合量は製剤重量の、0.01～0.5 重量%、また、製剤に含有するとすれば抗ヒスタミン剤の配合量は製剤重量の 0.01～5 重量%、また、製剤に含有するとすれば抗アレルギー剤の配合量は製剤重量の 0.01～5 重量%、また、製剤に含有するとすれば抗炎症剤の配合量は製剤重量の 0.005～0.5 重量%、また、製剤に含有するとすれば抗生物質の配合量は製剤重量の 0.001～0.1 重量%、また、製剤に含有するとすれば局所麻酔剤の配合量は製剤重量の 0.01～1 重量%、また、製剤に含有するとすれば抗ウイルス剤の配合量は製剤重量の 0.1～1 重量%、また、製剤に含有するとすれば代謝拮抗剤の配合量は製剤重量の 0.01～0.5 重量%、また、製剤に含有するとすれば毛髪用剤の配合量は製剤重量の 0.1～2 重量%、また、製剤に含有するとすれば組織修復促進剤の配合量は製剤重量の 0.1～5 重量%を配合し、基剤としては例えば、0～90 重量%の炭化水素、0～90 重量%の保湿剤、0～90 重量%の界面活性剤、0～50 重量%の増粘剤、0～80 重量%の蒸留水、精製水などの水、0～2 重量%の防腐剤、0～5 重量%の緩衝剤または pH 調整剤、0.5～20 重量%の高級脂肪酸、0～50 重量%の低級アルコール、0～30 重量%の高級アルコール、また目的に応じて微量の香料、着色剤等より成るものである。これら抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤の割合はそれぞれ薬効・薬剤の種類、治療目的に応じて、また、基剤の割合はその目的に応じた外用製剤により変化することができるので、これに限定する物ではない。

本発明の外用剤は、医薬品に限定されず、医薬部外品、化粧品等も含む。

【0037】

本発明の製剤としては、皮膚疾患治療用製剤および皮膚組織改善製剤は軟膏剤、クリーム剤、ジェル剤、パスタ剤、ゲル剤などの半固形物、ローション剤、リンス剤、シャンプー剤などの液剤、貼付剤、石鹸剤の固形物などの皮膚科学的に

考え得ることができるの外用剤の形態である。

【0038】

以上のようにして供給される本発明の皮膚疾患治療用外用剤または皮膚組織改善外用剤は、各種の皮膚疾患に対し、例えば、1日2回ないし3回程度皮膚に適用することによって、極めて良好にそれら疾患を治療し得るものである。

本発明の外用製剤は、製剤中のチニダゾール、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤の効果を損なわない限り、それらに加えて他の薬効成分を含んでもよい。これらの薬効成分としては、公知の清涼成分、ビタミン剤、角質剥離剤、皮質抑制剤、抗脂漏剤、消炎剤、殺菌剤、鎮痒剤等、また、皮膚疾患に用いることのできる薬剤を例示することができ、具体的には、メントール、ビタミンA、B群、C、D、E剤等、サリチル酸、エストラジオール、グリチルリチン酸、塩化ベンザルコニウム、フェノール、カンフル等が挙げられる。また、チニダゾールと上記以外の薬剤、麻薬および覚醒剤類例えば、塩酸エチルモルヒネ、塩酸オキシコドン、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、塩酸メタンフェタミン、d l -塩酸メチルエフェドリン、塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、酒石酸レバロルファン等；局所殺菌剤例えば、ポビドンヨード、ヨードホルム等；酵素製剤例えば、塩化リゾチーム、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼトリプシン、デオキシリボヌクレアーゼ等；生薬類例えば、シコンエキス、ロートエキス等；大腸菌死菌、エピジヒドロコレステリン、トリベノシド等の痔用薬；止血剤例えば、トロンビン、酸化セルロース、アルギン酸ナトリウムなど他の薬剤を組み合わせた皮膚科学的に応用できる複合外用剤もこの発明に属するものである。

【0039】

【実施例】

以下に試験例、ならびに実施例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0040】

実施例1：外用クリーム剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2 g、クロトリマゾール 0.1 g、プロピオン酸クロベタゾール 0.002 g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール 10 g、セタノール 7 g、流動パラフィン 9 g、白色ワセリン 3.5 g、(c) 水相、プロピレングリコール 6.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 1 g、精製水全量で 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0041】

実施例 2：外用クリーム剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 1 g、吉草酸酢酸プレドニソロン 0.005 g、(b) 油相モノステアリン酸グリコール 8 g、セタノール 7 g、流動パラフィン 10 g、白色ワセリン 3.5 g、(c) 水相、プロピレングリコール 6.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 1 g、精製水全量で 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0042】

実施例 3：外用クリーム剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2 g、クロラムフェニコール 0.001 g、酢酸ヒドロコルチゾン 0.001 g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール 8 g、セタノール 7 g、流動パラフィン 10 g、白色ワセリン 3.5 g、(c) 水相、プロピレングリコール 6.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.8 g、精製水全量で 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0043】

実施例 4：外用クリーム剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2.5 g、塩酸アゼラスチン 0.02 g、酢酸プレドニゾロン 0.001 g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール 5 g、ポリオキシエチレン (23) セチルエーテル 2 g、セタノール 5 g、白色ワセリン 3.5 g、流動パラフィン 5 g、ミリスチン酸イソプロパノール 5 g、ミリスチン酸オクチルドデシル 3 g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.15 g、(c) 水相、プロピレングリコール 7 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.15 g、蒸留水全量 100 g とする量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0044】

実施例 5：クリーム基剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2.0 g、トルナフタート 0.05 g、(b) 油相、ステアリン酸 5 g、ステアリルアルコール 5 g、流動パラフィン 5 g、ミリスチン酸イソプロピル 1 g、スパン 60 は 1.2 g、チモール 0.2 g、(c) 水相、ツィーン 60 は 0.7 g、プロピレングリコール 6 g、トリエタノールアミン 0.4 g、精製水全量が 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃ の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0045】

実施例 6：クリーム基剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2.0 g、アシクロビル 0.2 g、(b) 油相、ステアリン酸 5 g、ステアリルアルコール 5 g、流動パラフィン 5 g、ミリスチン酸イソプロピル 1 g、スパン 60 は 1.2 g、チモール 0.2 g、(c) 水相、ツィーン 60 は 0.7 g、プロピレングリコール 6 g、トリエタノールアミン 0.4 g、精製水全量が 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃ の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃

℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0046】

実施例 7：外用軟膏剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2 g、ジクロフェナクナトリウム 0.05 g、クロタミトン 1 g、フルオシノロンアセトニド 0.001 g、(b) 油相、白色ワセリン 45 g、セタノール 20 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 g、ツイーン 80 は 2 g、流動パラフィン 5 g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.1 g、(c) 水相、パラオキシ安息香酸メチル 0.1 g、蒸留水全量が 100 g になる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃の温度に保ち、(c) 水相を (b) 油相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0047】

実施例 8：外用軟膏剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2 g、幼牛血液抽出物 1 g、塩酸ジフェンヒドラミン 0.2 g、リドカイン 0.1 g、(b) 油相、ステアリルアルコール 7 g、セタノール 3 g、白色ワセリン 30 g、モノステアリン酸グリコール 10 g、スパン 80 は 1.5 g、流動パラフィン 5 g、(c) 水相、プロピレングリコール 5 g、Tween 80 は 1 g、蒸留水全量で 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃の温度に保ち、(b) 油相を (c) 水相に加え攪拌しながら (a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0048】

実施例 9：外用軟膏剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2 g、硫酸ゲンタマイシン 0.005 g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール 15 g、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール 3 g、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル 2 g、セタノール 5 g、ミツロウ 5 g、白色ワセリン 20 g、(c) 水相、蒸留水全量で 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 85℃の温度に保ち、(b) 油相を(c) 水相に加え攪拌しながら(a) 有効成分を添加する。その後、約 25℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0049】

実施例 10：ローション剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 2 g、ノフロキサシン 0.005 g、クロトリマゾール 0.05 g、(b) 油相、ステアリン酸 2 g、セタノール 1.5 g、白色ワセリン 4 g、スクワラン 5 g、トリ(カプリル酸・カプリン酸)グリセリン 2 g、モノオレイン酸ソルビタン 2 g、ポリエチレングリコール 5 g、(c) 水相、ジプロピレングリコール 5 g、トリエタノールアミン 0.7 g、精製水 60 g、(d) 水相、イソプロパノール 10 g、精製水全量で 100 g となる量。

製造方法：(b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約 70℃の温度に保ち、(b) 油相を(c) 水相に加え攪拌しながら(a) 有効成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約 40℃の温度に冷却後、(d) 水相を添加し攪拌しながら約 25℃の温度に冷却する。生じたローション剤を適当な気密容器に採取する。

【0050】

実施例 11：貼付剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 3 g、クロタミトン 1 g、プレドニゾロン 0.05 g、(b) 基剤、D-ソルビトール(70%) 30 g、精製水 9 g、カオリン 13 g、酸化チタン 1 g、(c) 基剤、ゼラチン 1 g、精製水 4 g、(d) 基剤、メタリン酸ナトリウム 0.1 g、精製水 1 g、(e) 基剤、ポリアクリル酸ナトリウム 5 g、アクリル酸デンプン 300 は 1 g、プロピレングリコール 5 g、ヒマシ油 1 g、水酸化アルミナマグネシウム 0.25 g、モノオレイン酸ソルビタン 0.5 g、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン 0.5 g、(f) 基剤、D-ソルビトール(70%) 14 g、ジブチルヒドロキシトルエン 0.2 g、(g) 基剤、メタアクリル酸・アクリル酸 n-ブチルコポリマー 3 g、(h) 基剤、D-ソルビトール(70%) 4.9 g、酒石酸 1.5 g。

製造方法：(b) 基剤を約 40℃の温度に調整し攪拌しながら(d) 基剤を約 6

0℃の温度に調整したものを添加し、(c) 基剤を添加し攪拌しながら、(g) 基剤を添加する。これに(a) 有効成分および(e) 基剤の良く混合したものを添加し、(f) 基剤を加え、攪拌しながら(h) 基剤を添加する。生じた膏体のうち14 gを量り、10 cm×14 cm不織布に均一に塗布し貼付剤を得た。

【0051】

実施例 12：貼付剤（プラスター剤）

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 3 g、インドメタシン 1 g、(b) 基剤、流動パラフィン 7 g、ミリスチン酸イソプロピル 3 g、ポリブデン 15 g、1, 3 ペンタジエン共重合樹脂 26 g、(c) 基剤、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン 1. 5 g、酸化亜鉛 3 g、酸化チタン 2 g、ジブチルヒドロキシトルエン 0. 2 g、クロタミトン 1 g、(d) 基剤、カオリン 6 g、(e) 基剤、天然ゴムラテックス（固形分として）15 g、合成ゴム SBR（固形分として）17 g、(f) 基剤、グリセリン 0. 25 g、精製水 1 g、ポリアクリル酸ナトリウム 0. 05 g。

製造方法：(b) 基剤の約 110℃の温度で混合融解したものを約 90℃の温度に調整し、(a) 有効成分を添加し、約 70℃の温度に調整後、これに(c) 基剤と(d) 基剤を混合したものを添加する。これに(f) 基剤を添加し約 70℃の温度で(e) 基剤を添加する。生じた膏体を不織布または織布等に 1 平方メートル当たり 100 g で展延し、10 cm×14 cmの大きさに切断する。

【0052】

実施例 13：ジェル剤

処方：(a) 有効成分、チニダゾール 3 g、塩酸ジフェンヒドラミン 0. 2 g、ベタメサゾン 0. 01 g、塩化カルプロニウム 0. 2 g (b) 油相、ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル 1 g、(c) 水相、ポリエチレングリコール 1500 は 6 g、ポリオキシエチレングリコール 400 は 2 g、EDTA ニナトリウム 0. 2 g、(d) 水相、ジプロピレングリコール 8 g、(e) 水相、水酸化カリウム 0. 1 g、(f) 水相、カルボキシビニルポリマー 0. 5 g、メチルセルロース 0. 2 g、精製水全量で 100 g となる量。

製造方法：(f) 水相を均一に溶解させた後、(c) 水相を添加し、(a) 有効

成分を加え加温し、溶解、分散させる。これに (d) 水相に (b) 油相を加え約 60℃ の温度に加温融解したものを添加する。これを攪拌しながら (e) 水相を加え中和させ、約 25℃ の温度に冷却する。生じたジェル剤を適当な容器に採取する。

【0053】

実施例 14 : 外用クリーム剤

実施例 2 の外用クリーム剤にフルオロウラシル 0.02 g を含有しその分精製水を減らした外用クリーム剤。

【0054】

試験例 1 : 臨床試験例

実際のアトピー性皮膚炎症患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 A : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 30 歳の女性

対象患者 B : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 28 歳の女性

対象患者 C : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 26 歳の女性

【0055】

方法 :

対象患者 A へ、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、1 日 2 回チニダゾール単剤の外用クリーム剤を、連続 3 ~ 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、対象患者 B 及び C へは、アトピー性皮膚炎症の顔面に、1 日 2 回実施例 1 で製造した外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0056】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価を行った。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【0057】

なお、評価のスコアは以下のとおりである。

皮膚の状態

- 5 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、疼痛さえも患っている。
 4 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しが、評価 5 ほどのことはない。
 3 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認できるが評価 4 ほどのことはない。
 2 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。
 1 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、正常な皮膚状態である。

皮膚の掻痒感

- 3 : 激しい掻痒感があり、無意識に皮膚を掻く状態。
 2 : 少々掻痒感があるが、皮膚を掻くのを留めおくことができる状態。
 1 : 全く掻痒感が感じない状態。

その結果を下記表 1 にまとめた。

【 0 0 5 8 】

【表 1】

患者	状態	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	総合 評価
A	皮膚の状態	5	5	4	3	2	2	2
	掻痒感	3	3	2	2	1	1	1
B	皮膚の状態	5	4	3	2	1	1	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1
C	皮膚の状態	4	3	2	1	—	—	1
	掻痒感	3	1	1	1	—	—	1

【 0 0 5 9 】

以上のように、4 週後には患者 A、B、C とともに健康な人と変わらない皮膚状態になったが、チニダゾール単独の外用剤を塗布した患者 A より本発明の複合剤である実施例 1 の外用クリーム剤を塗布した患者 B 及び C の患者が早めに掻痒感がなくなり、また、皮膚の改善も早かった。なお、患者 C は第 2 週の時点でアトピー性皮膚炎の症状が確認できなかったため、本人の希望により第 2 週の時点で

塗布を終了した。

また、臨床試験の結果、患者 A より患者 B および C の方がステロイド剤などの副腎質ホルモンを使用していた患者の皮膚状態にみられる肝斑、雀卵斑などの色素沈着、癬痕などが本発明による外用剤を使用したことにより、より減少または消失したことを確認できた。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるようなリバウンド等は認められなかった。

【 0 0 6 0 】

試験例 2 : 臨床試験例

実際のアトピー性皮膚炎症患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 D : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 4 0 歳の男性

【 0 0 6 1 】

方法 :

対象患者 D のアトピー性皮膚炎症を罹患している左腕へ、1 日 2 回チニダゾール外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、同一対象患者 D のアトピー性皮膚炎症を罹患している右腕へ、1 日 2 回実施例 3 で製造した外用クリーム剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【 0 0 6 2 】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価を行った。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【 0 0 6 3 】

なお、評価のスコアは以下のとおりである。

皮膚の状態 :

5 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、鎮痛さえも患っている。

4 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しが、評価 5 ほどのことはない。

3 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認できるが評価 4 ほどのことはない。

2 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。

1 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、正常な皮膚状態である。

皮膚の掻痒感 :

3 : 激しい掻痒感があり、無意識に皮膚を掻く状態。

2 : 少々掻痒感があるが、皮膚を掻くのを留めおくことができる状態。

1 : 全く掻痒感が感じない状態。

その結果を下記表 2 にまとめた。

【0064】

【表 2】

患者 D	状態	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	総合 評価
左 腕	皮膚の状態	5	5	4	4	3	3	3
	掻痒感	3	3	2	2	1	1	1
右 腕	皮膚の状態	5	5	4	2	2	2	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1

【0065】

以上のように、同人物である患者 D の同症状において左・右腕の皮膚状態は 4 週後には改善になったが、チニダゾール単独の外用剤を塗布した左腕より本発明の複合剤である実施例 3 の外用クリーム剤を塗布した右腕の方が早めに掻痒感がなくなり、また、皮膚の改善も早かった。この対象者 D の方は約 30 年ぐらい罹患し、全身にアトピー性皮膚炎を患っていて大学病院、総合病院、開業医などを十数件めぐり治療を行っていたが治癒しないままであった。

また、臨床試験の結果、ステロイド剤などの副腎質ホルモンを使用していた患者の皮膚状態にみられる肝斑、雀卵斑などの色素沈着、瘢痕などが本発明による外用剤を使用したことにより、より健康人に近い皮膚状態になったことを確認した。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もス

テロイド系の外用剤に見られるようなリバウンド等は認められなかった。

【0066】

試験例 3：臨床試験例

実施例で製造された外用剤を実際の湿疹／かぶれおよび脂漏性皮膚炎等に罹患している患者に適用して、その治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 E：腋臭症に罹患している年齢 33 歳の男性。

対象患者 F：足の甲に尋常性乾癬に罹患している年齢 10 歳の男児。

対象患者 G：下肢に尋常性乾癬に罹患している年齢 10 歳の男児。

対象患者 H：虫さされにより化膿した皮膚炎に罹患している 45 歳の男性。

対象患者 I：顔面に紅皮症に罹患している年齢 50 歳の女性。

対象患者 J：アクネに罹患している年齢 20 歳の女性。

対象患者 K：上腕部に湿疹に罹患している年齢 23 歳の女性

対象患者 L：頭部にアトピー性皮膚炎に罹患している年齢 50 歳の女性。

対象患者 M：足の指に白癬に罹患している年齢 63 歳の女性。

対象患者 N：首に腫瘍（におい、痛みが有）に罹患している年齢 65 歳の男性。

【0067】

方法：

対象患者 E へは、実施例 3 で製造した外用クリーム剤を 1 日 2 回連続 4 週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者 F および G へは、実施例 7 で製造した外用クリーム剤を 1 日 2 回連続 4 週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者 H へは実施例 9 で製造した外用軟膏剤を 1 日 2 回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者 I へは実施例 4 で製造した外用クリーム剤を 1 日 2 回連続 4 週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者 J へは実施例 2 で製造した外用クリーム剤を 1 日 2 回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者 K へは実施例 5 で製造した外用クリーム剤を 1 日 2 ～ 3 回症状が改善

するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者 L へは実施例 1 3 で製造したジェル剤を 1 日 2 ～ 3 回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者 M へは実施例 1 0 で製造したローション剤を 1 日 2 ～ 3 回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者 N へは実施例 1 4 で製造した外用クリーム剤を 1 日 2 ～ 3 回連続 4 週間塗布し、その効果を観察した。

【0 0 6 8】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価を行った。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【0 0 6 9】

なお、評価のスコアは以下のとおりである。

皮膚の状態：

- 5：健康人の皮膚とは比較にならないほど皮膚炎症状が激しい。
- 4：皮膚の炎症は評価 5 のほどはない。
- 3：皮膚の炎症は確認できるが評価 4 のほどはない。
- 2：皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。
- 1：健康人と比べてほとんど変わらない正常な皮膚状態である。

掻痒感の状態：

- 3：激しい掻痒感があり、無意識に皮膚を掻く状態。
- 2：少々掻痒感があるが、皮膚を掻くのを留めおくことができる状態。
- 1：全く掻痒感が感じない状態。

においまたは疼痛の状態：

- 3：いやなにおいがする。ジンジンする痛みがある。
- 2：気を付けるとにおいがある程度。さわらなければ気にならない痛み。
- 1：全くいやなにおいが無い。さわっても全く痛みがない。

その結果を下記表 3 にまとめた。

【0070】

【表 3】

患者	状態	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合 評価
E	皮膚の状態	4	2	1	1	—	—	1
	におい	3	1	1	1	—	—	1
F	皮膚の状態	4	3	2	2	1	1	1
	掻痒感	3	2	1	1	1	1	1
G	皮膚の状態	4	2	2	2	1	1	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1
H	皮膚の状態	4	2	2	1	1	—	1
	疼痛感	3	1	1	1	1	—	1
I	皮膚の状態	5	4	3	2	2	2	2
	掻痒感	2	1	1	1	1	1	1
J	皮膚の状態	3	1	1	—	—	—	1
	掻痒感	3	1	1	—	—	—	1
K	皮膚の状態	4	2	2	1	—	—	1
	掻痒感	3	1	1	1	—	—	1
L	皮膚の状態	4	3	3	2	2	1	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1
M	皮膚の状態	4	2	2	2	1	1	1
	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1
N	皮膚の状態	4	4	3	3	2	2	2
	疼痛感	3	3	2	2	1	1	1

【0071】

以上のように、本発明の外用クリーム剤は、多様な皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3から4週間後には正常皮膚と変わりない状態になった。また、患者Lの頭部には部分的に毛が抜けた状態であったが、3週間頃から毛が少し生えてきた。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

【 0 0 7 2 】

試験例 4 : その他の臨床試験

実施例 1 1 および実施例 1 2 の外用貼付剤を打ち身等による傷および腫れのある皮膚に貼ると傷および腫れ、痛みが約 7 日で完治し、実施例 6 の外用クリーム剤を額のヘルペスに塗布すると、2 ~ 5 日で違和感および痒みが止まり、ヘルペスの癒痕等の痕も減少、消失し、実施例 8 の外用クリーム剤を塗布するとケロイド等の癒痕が早い方で 1 ~ 2 週間で減少あるいは消失したことを確認した。

実施例 1 の基剤にサルファ剤例えばスルファメチゾールを含有した外用クリーム剤は靴ずれによる化膿した褥瘡等の治療には 1 ~ 2 日で非常に効果のあることを見出した。

また、本発明の実施例 1 の外用クリーム剤を使用すると蚊などの軽い虫さされ、軽い発疹、草まけ等の炎症では約 3 0 ~ 6 0 分ぐらいでかゆみ、腫れなどがなくなり、ニキビ等の初期であれば翌日 ~ 翌々日にはその存在がなくなっている。また、擦り傷等の軽いけが等も他の消毒剤例えば、市販のマーキュロクロム等を使用するより、短い時間で完治することを確認した。

【発明の効果】

【 0 0 7 3 】

以上記載のとおり、本発明の外用剤である、チニダゾールと抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤のうち 1 種類以上の薬剤成分を含有する複合剤、特にチニダゾールと抗真菌剤および副腎皮質ホルモン剤の複合剤はチニダゾール単剤の外用剤を塗布したもののより治療効果がより良きものであった。

【 0 0 7 4 】

複合剤とすることの理由は、請求項 2 記載のそれぞれ市販されている製品薬剤とチニダゾール単剤の外用剤とを混合させても上記の試験結果の様な効果は得ら

れなかったため、本発明は製剤化するためにチニダゾールと請求項 2 記載の各種の化合物および抽出物を同時に混合し基剤を統一することにより上記の様な試験結果を得ることができた。

【 0 0 7 5 】

現在市販されている抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗生物質等含有されている外用剤は治療効果もそれなりにあるが、副作用が発現する場合もある。本発明のチニダゾールを主薬とする複合剤は、他の薬剤の含有量が市販されているものより微量な量でそれら複合剤の相互作用により、治療効果が顕著に現れるばかりでなく、副作用も確認できなかった。

よって、ステロイド系外用剤に代わる皮膚疾患の治療にチニダゾール外用剤は極めて有用な外用剤であるが、本発明のチニダゾールを主体とする複合剤はさらに有用な外用剤であり、その医学的、皮膚科学的な貢献は多大なもので、現時点では皮膚疾患における治療上に最も利用価値があるものと思える。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 各種の皮膚疾患においてステロイド剤より優れた治療効果を、また、副作用のない外用剤として、チニダゾールを主剤とし、これを応用した複合剤である外用剤を提供する。

【解決手段】 チニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とし、且つ抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤のうち 1 種類以上の薬剤またはそれらを含む製剤を含む他の薬物を含む皮膚疾患治療用および皮膚組織改善剤である外用複合剤。

【選択図】 なし

職権訂正履歴（職権訂正）

特許出願の番号	平成 11 年 特許願 第 312840 号
受付番号	29918400216
書類名	特許願
担当官	高瀬 清士 7493
作成日	平成 11 年 11 月 18 日

<訂正内容 1>

訂正ドキュメント

書誌

訂正原因

職権による訂正

訂正メモ

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【識別番号】 599101829

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【電話番号】 092-471-7266

【発明者】2名と【出願人】の住所又は居所の（福岡市）が脱漏のため訂正します。

職権訂正履歴（職権訂正）（続き）

訂正前内容

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【識別番号】 599101829

【住所又は居所】 福岡県博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【電話番号】 092-471-7266

訂正後内容

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号株式会社昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【識別番号】 599101829

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【電話番号】 092-471-7266

次頁無

認定・付加情報

特許出願の番号	平成 11 年 特許願 第 312840 号
受付番号	29918400216
書類名	特許願
担当官	岡田 幸代 1717
作成日	平成 11 年 12 月 14 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	599101829
【住所又は居所】	福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号
【氏名又は名称】	株式会社昭栄

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [599101829]

1. 変更年月日 1999年 7月21日

[変更理由] 新規登録

住 所 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

氏 名 株式会社昭栄
